




2-Mercapto-4,5-diarylimidazole derivatives and the use thereof as cyclooxygenase inhibitors

Patent number: DE10114775
Publication date: 2002-10-10
Inventor: DANNHARDT GERHARD (DE); HAHN LINDA (DE)
Applicant: DANNHARDT GERHARD (DE)
Classification:
- **international:** C07D233/84; C07D401/12; A61K31/415
- **european:** C07D233/84; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12
Application number: DE20011014775 20010326
Priority number(s): DE20011014775 20010326

Also published as:

 WO02076951 (A1)
 EP1373217 (A1)
 US2004116695 (A)

Report a data error here

Abstract of DE10114775

The invention relates to the 2-mercapto-4,5-diarylimidazole derivatives of formula (I), wherein R<1>, R<2>, R<3> and R<4> are defined as in the description. The inventive compounds have an immunomodulatory and cyclooxygenase-inhibiting activity and are therefore suitable for the treatment of diseases that are associated with a disturbed immune system.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 14 775 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 233/84
C 07 D 401/12
A 61 K 31/415

②1 Aktenzeichen: 101 14 775.9
②2 Anmeldetag: 26. 3. 2001
④3 Offenlegungstag: 10. 10. 2002

DE 101 14 775 A 1

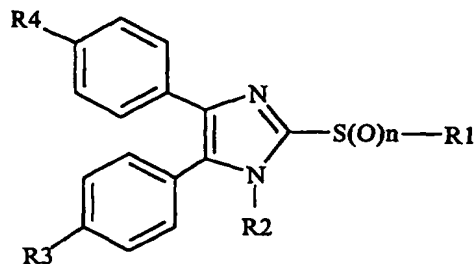
⑦1 Anmelder:
Dannhardt, Gerhard, Prof. Dr., 55127 Mainz, DE

⑦4 Vertreter:
Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil., Pat.-Anw.,
67059 Ludwigshafen

⑦2 Erfinder:
Dannhardt, Gerhard, Prof. Dr., 55127 Mainz, DE;
Hahn, Linda, Dr., 60529 Frankfurt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie
⑤7 Die Erfindung betrifft 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate der Formel I



worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine immunmodulierende und Cyclooxygenase-inhibierende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

DE 101 14 775 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Mercapto-4,5-diaryl-imidazolderivate mit immunmodulierender und Cyclooxygenaseinhibierender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche die Verbindung enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

[0002] Die Wirkung herkömmlicher nicht-steroidaler Antiphlogistika, wie Acetylsalicylsäure, beruht im Wesentlichen auf der Hemmung der Cyclooxygenase, einem Enzym der Arachidonsäure-Kaskade, das auch als Prostaglandin-G/H-Synthase bekannt ist. Inzwischen wurden zwei unterschiedliche Formen der Cyclooxygenase gefunden, die als COX-1 und COX-2 bezeichnet werden. Trotz zahlreicher Untersuchungen ist die biochemische Wirkungsweise der beiden Enzyme noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass sie eine wesentliche Rolle bei zahlreichen Erkrankungen und entzündlichen Prozessen spielen.

[0003] Pharmakologisch wirksame Imidazolverbindungen, welche die Cyclooxygenase-1 und -2 (Cox-1 und Cox-2) hemmen, sind bereits bekannt. In J Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 werden beispielsweise Imidazolderivate mit 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenaseinhibierender Wirkung beschrieben, wobei 2-(4-Methylsulfinylphenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-(pyrid-4-yl)-imidazol auch eine Cytokin-inhibierende Wirkung besitzt.

[0004] Die WO 95/00501 beschreibt ferner Phenylheterocyclen, die eine Cyclooxygenaseinhibierende Wirkung besitzen, darunter auch 4,5-Diaryl-substituierte Imidazole, zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Cyclooxygenase in Zusammenhang stehen.

[0005] Weiter bekannt sind pharmazeutisch wirksame Imidazolderivate, die 4,5-Di(hetero)arylimidazol-Elemente enthalten und in 2-Position eine Substitution aufweisen. Das US-Patent 4,585,771 offenbart beispielsweise 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylrest substituiert sind und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Ferner beschreiben die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 4,5-Di(hetero)arylimidazolderivate, die in 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-, Pyrimidyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind, und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen.

[0006] DE 198 42 833 betrifft 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einer Phenylalkylthiogruppe substituiert sind. Diese Verbindungen wirken als Entzündungshemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokinfreisetzung. Die WO 99/03837, WO 93/14081 und DE 198 42 833 beschreiben 2-substituierte Imidazole, die die Synthese einer Anzahl inflammatorischer Cytokine hemmen. Diese Verbindungen haben wahlweise einen weiteren Substituenten am Stickstoffatom in der 1-Position.

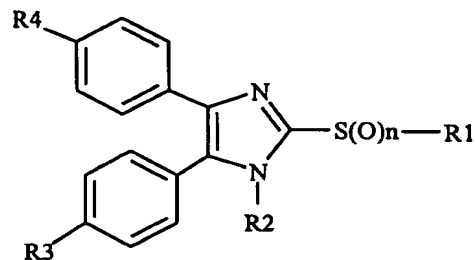
[0007] Es ist bekannt, dass die herkömmlichen nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen aufweisen, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen, Nephrotoxizität und allergische Reaktionen. Ferner wurde gefunden, dass die bekannten Verbindungen nicht stabil und schwer zu verarbeiten sind oder eine geringe Wirksamkeit aufweisen.

[0008] Trotz der zahlreichen bekannten Verbindungen besteht daher weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiphlogistischer, antipyretischer und antialgetischer Wirkung. Insbesondere durch die Bedeutung der COX-Enzyme für eine Reihe weiterer pathologischer Prozesse, z. B. Colonicarcinom, überschießende Angiogenese, excitatorische neuronale Prozesse, Wundheilung etc., kommen der Entwicklung von COX-Inhibitoren neue und zusätzliche Bedeutungen zu.

[0009] Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

[0010] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate stabile, leicht zu verarbeitende Verbindungen darstellen, die eine hohe Cyclooxygenaseinhibierende Wirkung mit variabler COX-1/COX-2-Selektivität aufweisen.

[0011] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate der Formel I



worin

R¹ die folgenden Bedeutungen besitzt:

- CONR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, bilden;
- A-CONR⁵R⁶, worin A für C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl-CO substituiert ist, steht und R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder 2 Halogenatome substituiert ist, stehen;
- C₁-C₆-Alkyl-R⁷, wobei R⁷ für NR⁵R⁶, einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S und O, wobei der heterocyclische Rest gegebenenfalls mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder COOR⁸ steht, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen und R⁸ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht;
- C₁-C₆-Alkyl-CO-R⁹, wobei R⁹ für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, steht;

- C₁-C₆-Alkylen-NR¹⁰-CO-R¹¹, wobei R¹⁰ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,
- R¹¹ für
- Phenyl, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkyl,
- Naphthyl,
- C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituiert ist,
- C₂-C₆-Alkenyl,
- CH=CH-Phenyl,
- einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, oder
- NR⁵R⁶ steht, wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen;
- C₁-C₆-Alkylen-NR¹⁰-SO₂-R¹², worin n für 0, 1 oder 2 steht,

R¹² für

- Phenyl, das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl, NH₂ und NHCOC₁-C₃-Alkyl,
- C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylgruppen substituiert ist, oder
- Naphthyl, steht

R¹⁰ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,

R² für H, C₁-C₆-Alkyl oder (CH₂)_oCOOH steht,

R³ und R⁴, die gleich oder verschieden sein können für H, OH, OC₁-C₆-alkyl, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Halogenatomen substituiert ist, stehen,

n für 0, 1 oder 2 steht und

o für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

[0012] Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst.

[0013] Der Ausdruck "Alkyl" (auch in Verbindungen mit anderen Gruppen, wie Aminoalkyl, Alkylsulfonyl etc.) umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6 und insbesondere 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

[0014] Wenn Alkyl mit Halogen substituiert ist, sind vorzugsweise 1, 2 oder 3 Halogensubstituenten vorhanden. Bevorzugte Beispiele für halogensubstituiertes Alkyl sind Chlormethyl, CHF₂ und insbesondere CF₃.

[0015] Der Ausdruck "Alkylen" steht vorzugsweise für eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, wie Methylen, Ethylen, Ethylen, 1,2- oder 1,3-Propylen, 1,4-Butylen oder 1,6-Hexylen.

[0016] Der Ausdruck "Alkenyl" steht für eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 und insbesondere 2 bis 4 C-Atomen, wie -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃ oder -CH₂-CH=CH₂.

[0017] Der Ausdruck "Halogen" steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, insbesondere ein Fluor- oder Chloration.

[0018] Nicht-aromatische heterocyclische Reste sind vorzugsweise Piperidiny, Pyranyl, Morpholiny oder Pyrrolidiny.

[0019] Bevorzugte aromatische heterocyclische Reste sind Pyridyl, insbesondere 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Furyl, insbesondere 2-Furyl, Thienyl, insbesondere 2-Thienyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Thiazolyl. Bevorzugt sind Furyl und Thienyl.

[0020] Wenn R⁷ für einen mit einem Benzolring kondensierten Rest steht, handelt es sich vorzugsweise um Chinolyl, insbesondere 2-Chinolyl, oder Benzimidazol, insbesondere 2-Benzimidazol.

[0021] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei einer der Reste R³ und R⁴ für eine OH- oder C₁-C₆-Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe steht. Weiter bevorzugt stehen beide Reste R³ und R⁴ für eine OH- oder C₁-C₆-Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe. Besonders bevorzugt stehen einer oder beide Reste R³ und R⁴ für eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, insbesondere für OCH₃.

[0022] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei R² für Wasserstoff oder Methyl steht, vorzugsweise Wasserstoff.

[0023] R¹ steht vorzugsweise für CONR⁵R⁶, insbesondere für CON (C₂H₅)₂; C₁-C₆-Alkylen-R⁷, wobei R⁷ für den erwähnten aromatischen heterocyclischen Rest oder für COOR⁸ steht, insbesondere CH₂-Pyridyl oder CH₂COOH; oder C₁-C₆-Alkylen-NR¹⁰-CO-R¹¹, wobei R¹¹ für C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl steht, insbesondere CH₂CH₂NHCO-isopropyl.

[0024] Die physiologisch verträglichen Salze können im vorliegenden Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze werden anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure eingesetzt oder organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und dergleichen.

[0025] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst erfolgt die Synthese eines 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiols. Dieses wird dann im zweiten Schritt so umgesetzt, dass die gewünschten Substituenten eingeführt werden. Die Substituenten werden vorzugsweise in den Positionen 1 und 2 am Stickstoff bzw. Schwefelatom eingeführt.

[0026] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird beispielhaft an Verbindungen erläutert, worin R³ und R⁴ beide für eine Methoxygruppe stehen. Verbindungen mit anderen Resten R³ und R⁴ können in entsprechender Weise hergestellt werden.

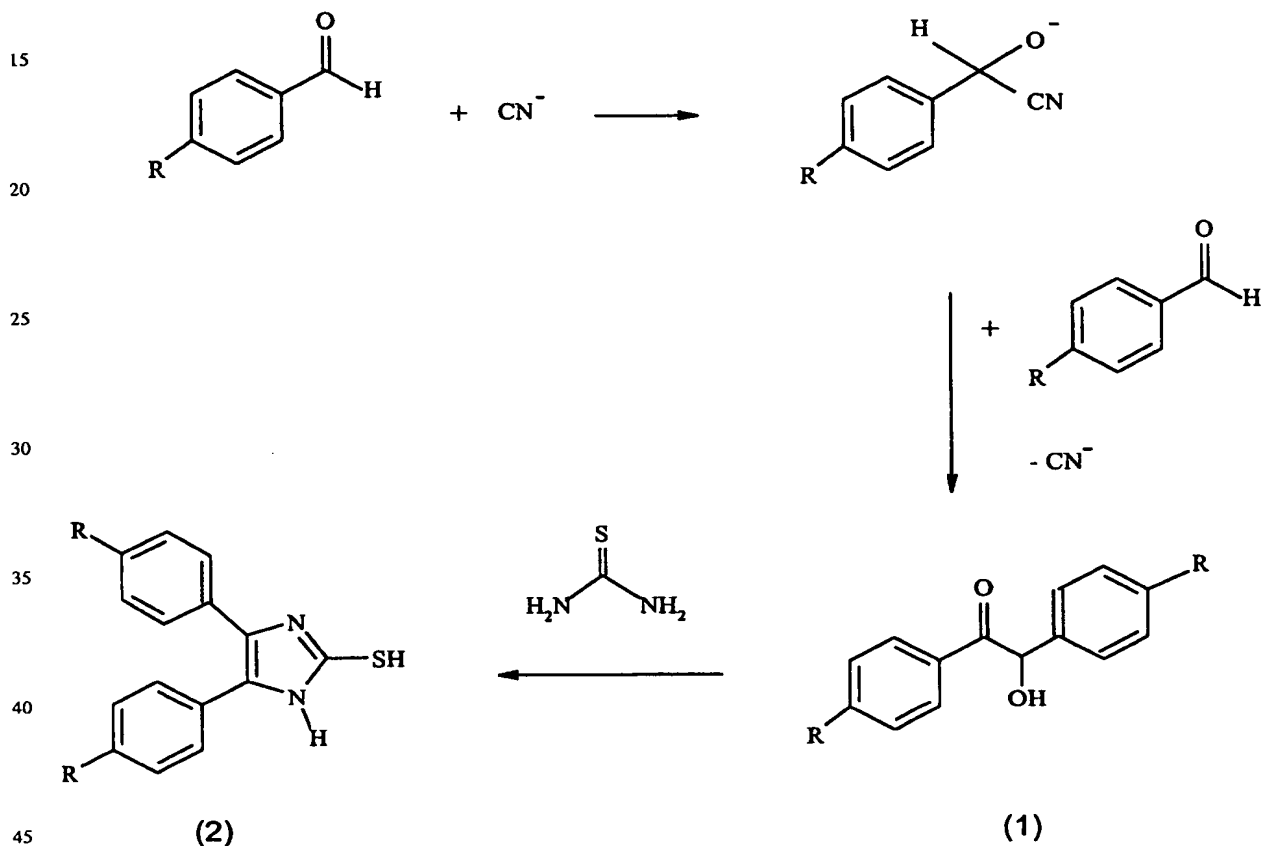
1. Herstellung der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

a) Symmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

- 5 [0027] Durch Umsetzen der entsprechenden Benzoinen (Verbindungen 1), die durch Benzoinkondensation, z. B. gemäß Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 7/2a, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973, 653–671, erhältlich sind, mit Thioharnstoff werden nach dem Verfahren aus Schema I symmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole (Verbindungen 2) synthetisiert. Das Verfahren ist in Liebigs Ann. Chem. 1895, 284, 24–29 beschrieben.

Schema 1

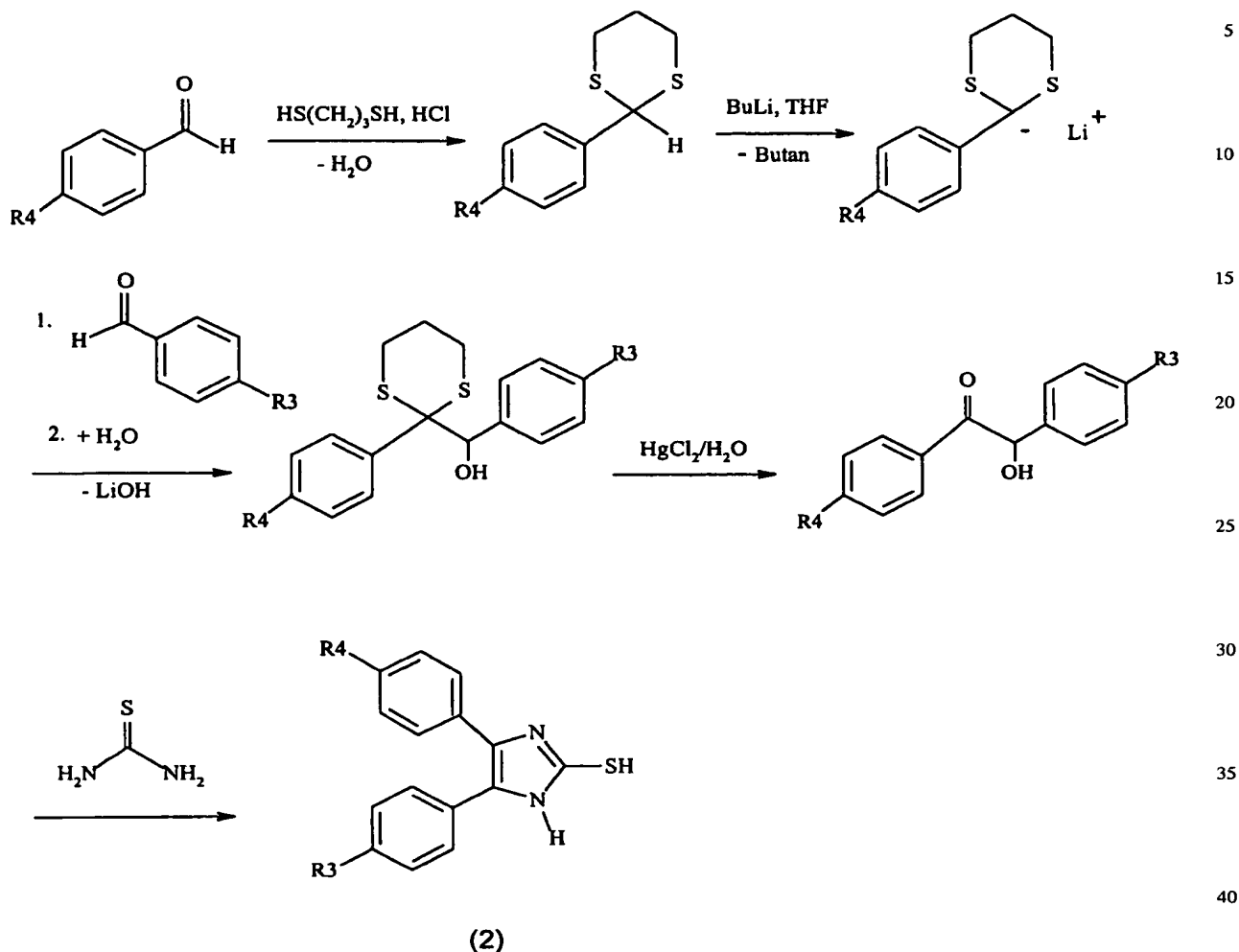
Synthese symmetrisch substituierter 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole



b) Unsymmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

- 50 [0028] Unsymmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole werden hingegen vorzugsweise nach dem Verfahren aus Schema II synthetisiert. Dabei wird ein Aldehyd in Gegenwart einer Säure mit 1,3-Propandithiol umgesetzt, wobei der elektrophile Kohlenstoff der Carbonylgruppe durch Umwandlung zum cyclischen Dithioacetal umgepolt wird. Die Methylgruppe zwischen den beiden Schwefelatomen lässt sich mit einer starken Base wie n-Butyllithium deprotonieren, was die Addition an einen anderen Aldehyd ermöglicht, siehe J. Org. Chem. 1966, 31, 4303–4304. Die Thioacetalfunktion wird dann durch Zugabe eines Quecksilbersalzes in die entsprechende Carbonylverbindung überführt, siehe Liebigs Ann. Chem. 1981, 10–19. Die so erhaltenen Benzoinen werden dann nach der bereits beschriebenen Kondensation mit Thioharnstoff umgesetzt, wobei die unsymmetrisch substituierten 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole der Formel 2 in Schema 2 entstehen.

Synthese unsymmetrisch substituierter 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole



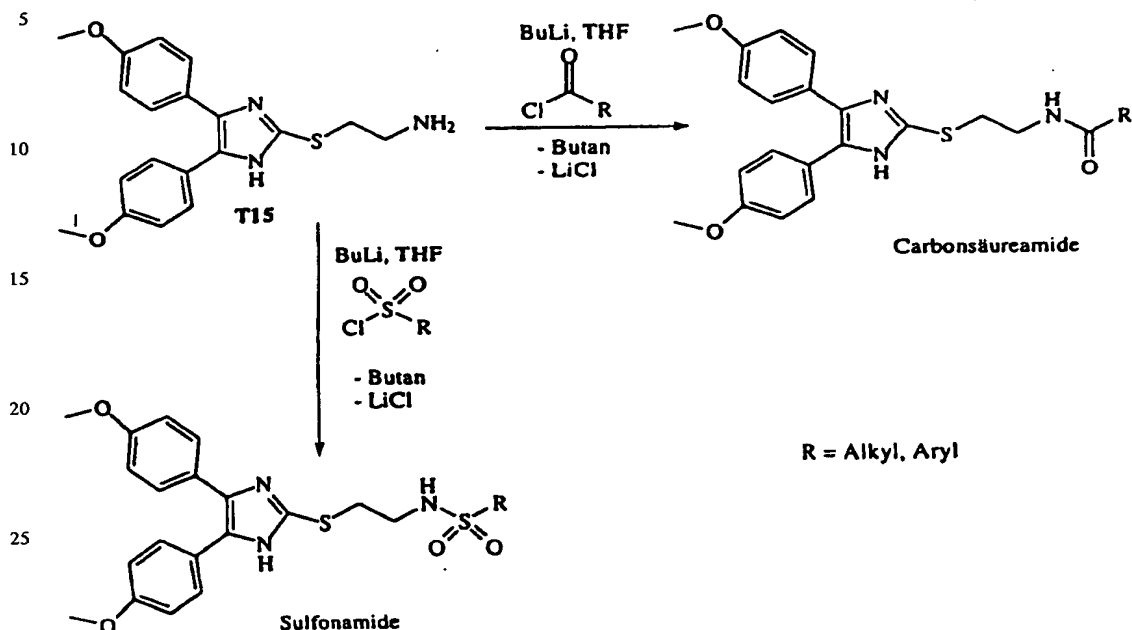
2. Einführung der gewünschten Substituenten

[0029] Die Substitutionen der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole können durch übliche Verfahren erfolgen. Dazu gehören Reaktionen zur Substitution des Schwefels in Position 2 des Imidazolrings durch nukleophile Substitution zur Einführung einer Gruppe mit einer Alkyl-, Amin-, Arylketon-, Essigsäureethylester-, Carbonyl- und substituierter Carbonylfunktion.

[0030] Die nukleophile Substitution der Thiole erfolgt durch Umsetzung mit der einzuführenden Seitenkette, die eine geeignete Abgangsgruppe aufweist, z. B. ein Halogenatom, insbesondere ein Brom- oder Iodat, die Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe. Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in Gegenwart einer Base, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder es wird das Natrium- oder Kaliumsalz des Thiols eingesetzt, das durch Umsetzung des Thiols mit einer Base, wie einem Natrium- oder Kaliumalkoholat, erzeugt wird. Die Substitution wird im allgemeinen in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid etc. und bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt.

[0031] Die Einführung einer Seitenkette mit einer Carbonsäureamid- oder Sulfonamidgruppierung erfolgt zweckmäßigerweise gemäß dem nachfolgenden Schema 3:

Synthese von Verbindungen der Formel I mit Carbonsäureamid- oder Sulfonamid-Seitenketten



[0032] Die Verbindung T15 wird durch nucleophile Substitution wie oben beschrieben hergestellt. Die Umsetzung von T15 erfolgt dann in einem polaren, aprotischen organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF), Dioxan etc., bei einer Temperatur im Bereich von -60°C bis etwa Umgebungstemperatur.

[0033] Die Herstellung der Verbindungen der Formel I mit einer Harnstoffgruppe in der Seitenkette erfolgt in analoger Weise.

[0034] Die Oxidation des Schwefels in 2-Position des Imidazols zur entsprechenden Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung erfolgt nach üblichen Verfahren mit einem geeigneten Oxidationsmittel, z. B. m-Chlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid, Benzoylperoxid etc.

[0035] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase. Die Cyclooxygenase ist ein Enzym der Arachidonsäure-Kaskade, bei der aus der C_{20} -Carbonsäure Arachidonsäure Prostaglandine, beispielsweise die Prostaglandine G_2 und H_2 , und Thromboxane gebildet werden.

[0036] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cyclooxygenase-hemmende Wirkung als antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Sie eignen sich beispielsweise zur Hemmung vorzeitig einsetzender Wehen, zur Behandlung von Krebs, bspw. Kolonkarzinom, und Morbus Alzheimer. Weitere Verwendungsmöglichkeiten bieten sich bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, rheumatischer Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, Alopezie, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungenentzündung, Arteriosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie und Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), adenomatöse Polyposis (Gardner-Syndrom), Colon-Carcinom, zur Inhibierung der Angiogenese im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen. Darüber hinaus sind die Verbindungen brauchbar zur topischen Behandlung von Entzündungen unterschiedlicher Genesis (Kontaktexzem, Erytheme, wie UV-Erythem).

[0037] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können systemisch oder als topische Wirkstoffe verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d. h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Zur systemischen Wirkung können die Verbindungen oder Mittel oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.

[0038] Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können bspw. als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten wie Bindemittel (z. B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder ölgiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspensionsmittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

[0039] Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren

Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) wurde anhand nachstehender Testsysteme untersucht.

[0040] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als pharmazeutische Zubereitungen zur topischen Verabreichung vorliegen, beispielsweise in Form von Emulsionen, Pasten, Salben, Gelen, Cremes, Lotionen, Puder oder Sprays. Diese pharmazeutischen Zubereitungen können neben dem oder den Wirkstoffen übliche Trägerstoffe enthalten. Zubereitungen in Form von Salben, Pasten, Cremes oder Gelen können z. B. tierische und/oder pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische davon enthalten. Puder und Sprays können neben den Wirkstoffen z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver enthalten. Emulsionen und Lotionen können übliche Lösungsmittel, Verdünner und Emulgatoren enthalten.

In-vitro-Testverfahren zur Bestimmung der COX-1-Hemmung

[0041] Die Hemmung des Cyclooxygenase-Weges erfolgt durch fluorimetrische Quantifizierung von Malondialdehyd (MDA). Dieser kondensiert im sauren Medium mit der doppelten molaren Menge Thiobarbitursäure zu einem roten Pigmentfarbstoff, der eine Fluoreszenz bei $\lambda_{\text{Excitation}}$: 533 nm, $\lambda_{\text{Emission}}$: 550 nm aufweist.

[0042] Eine aus Schweineblut gewonnene Thrombozytensuspension wird 10 min bei 37°C mit der Testsubstanz vorinkubiert. Die Konzentration der Suspension sollte 8×10^8 Zellen/ml betragen. Die Arachidonsäurekaskade wird anschließend durch Zugabe des Antibiotikums Calcium-Ionophor A23187 (5 mol/l) aktiviert. Nach weiteren 10 min bei 37°C wird die Reaktion mit einer Trichloressigsäurelösung gestoppt. Die Proben werden zentrifugiert und der Überstand mit Thiobarbitursäure 30 min bei 70°C inkubiert. Nach dem Abkühlen (30 min bei Raumtemperatur) werden die Proben fluorimetrisch bei 533/550 nm gemessen und daraus anhand einer Eichkurve die IC_{50} -Werte der Testverbindungen ermittelt.

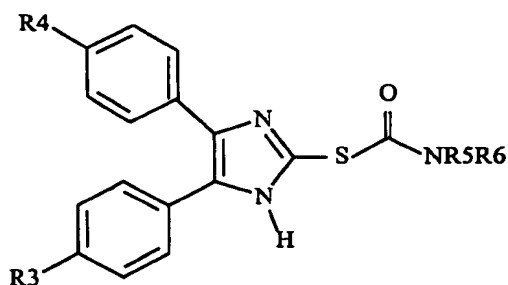
In-vitro-Testverfahren zur Bestimmung der COX-2-Hemmung

[0043] Das Verfahren erfolgt an LPS-stimulierten humanen Monocyten, die durch Ficoll-Extraktion gewonnen werden. Als Messgröße dient das gebildete PGE_2 , das mittels ELISA bestimmt wird.

[0044] Die Ergebnisse der in-vitro-Tests für die COX-1-Hemmung sind in nachstehenden Tabellen 1 bis 17 gezeigt.

Tabelle 1

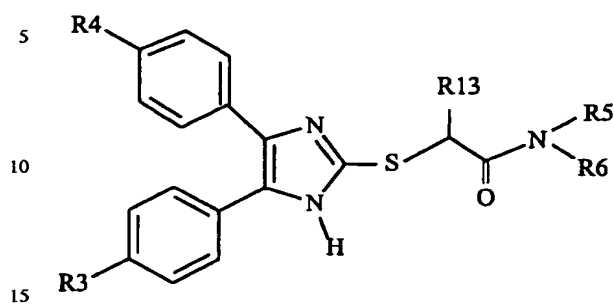
Hemmaktivitäten der Carbaminsäurethioester der Formel



Beispiel	Verbindung	NR ⁵ R ⁶	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
42	T1	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	7,1 x 10 ⁻⁸	7,15
43	T2	N(C ₂ H ₅) ₂	OCH ₃	OCH ₃	4,8 x 10 ⁻⁹	8,32
44	T3	N(i-C ₃ H ₇) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,2 x 10 ⁻⁸	7,92
45	T4	Morpholino	OCH ₃	OCH ₃	2,8 x 10 ⁻⁸	7,55
68	T103	N(CH ₃) ₂	Cl	H	7,3 x 10 ⁻⁶	5,14
69	T104	N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	H	4,2 x 10 ⁻⁶	5,38
72	T108	N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	OCH ₃	1,6 x 10 ⁻⁷	6,80

Tabelle 2

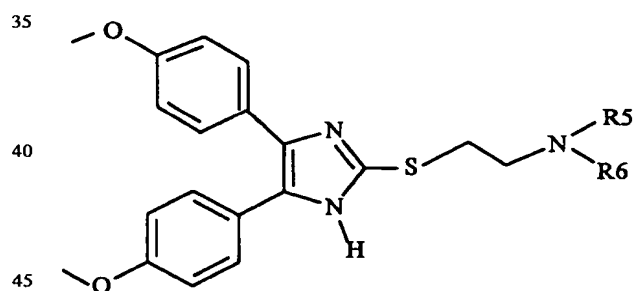
Hemmaktivitäten der Sulfanylacetamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R ⁶	R ⁵	R ⁴	R ¹³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
23	T5	H	H	OCH ₃	H	4,5 x 10 ⁻⁷	6,35
24	T6	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
46	T7	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	COCH ₃	3,3 x 10 ⁻⁸	7,48
47	T9	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	H	3,5 x 10 ⁻⁸	7,46
48	T10	4-Cl C ₆ H ₄	H	OCH ₃	H	2,1 x 10 ⁻⁷	6,68

Tabelle 3

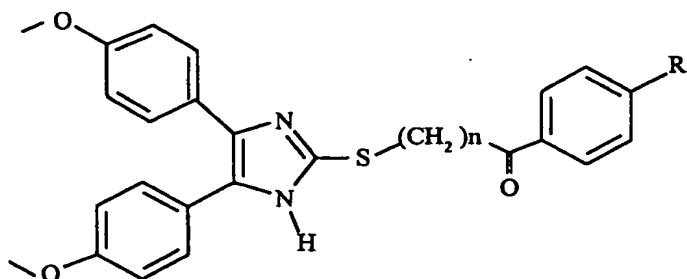
Hemmaktivitäten der Amine der Formel



Beispiel	Verbindung	R ⁵	R ⁶	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
27	T14	CH ₃	CH ₃	3,2 x 10 ⁻⁶	5,49
28	T15	H	H	7,8 x 10 ⁻⁷	6,11

Tabelle 4

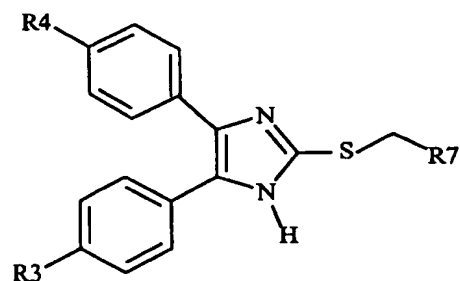
Hemmaktivitäten der Arylketone der Formel



Beispiel	Verbindung	R	n	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
25	T11	H	1	9,5 x 10 ⁻⁹	8,02
26	T12	Cl	1	4,6 x 10 ⁻⁸	7,34
49	T13	H	2	2,1 x 10 ⁻⁸	7,68

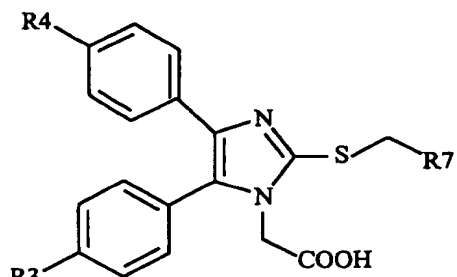
Tabelle 5

Hemmaktivitäten der Heteroarylmethylsulfide der Formel



Beispiel	Verbindung	R ⁷	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
30	T69	2-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
31	T70	3-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	3,0 x 10 ⁻⁹	8,52
32	T71	4-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	3,0 x 10 ⁻⁹	8,52
33	T72	2-Chinolyl	OCH ₃	OCH ₃	9,0 x 10 ⁻⁸	7,05
34	T73	2-Benzimidazolyl	OCH ₃	OCH ₃	3,9 x 10 ⁻⁷	6,41
36	T83	2-Pyridyl	Cl	Cl	3,3 x 10 ⁻⁷	6,48
38	T91	2-Pyridyl	H	H	7,0 x 10 ⁻⁷	6,15

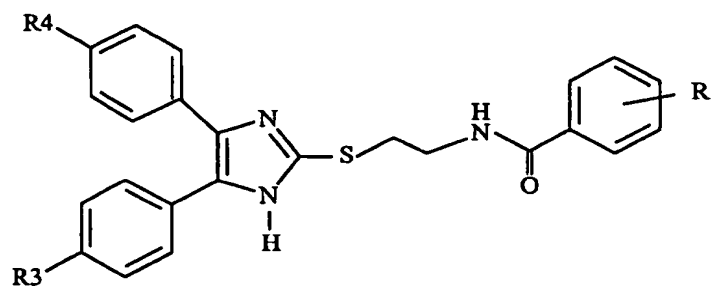
Tabelle 6

Hemmaktivitäten der N¹-Essigsäure-Derivate der Formel

Beispiel	Verbindung	R ⁷	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
130	T77	4-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	7,2 x 10 ⁻⁷	6,14
133	T109	2-Pyridyl	Cl	OCH ₃	4,9 x 10 ⁻⁷	6,31

Tabelle 7

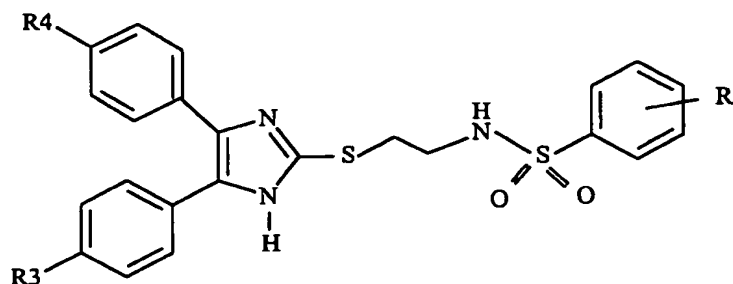
Hemmaktivitäten der Arylamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
29	T28	H	OCH ₃	OCH ₃	5,4 x 10 ⁻⁷	6,27
86	T32	4-Cl	OCH ₃	OCH ₃	2,5 x 10 ⁻⁷	6,60
87	T33	3-Cl	OCH ₃	OCH ₃	9,3 x 10 ⁻⁷	6,03
88	T34	2-Cl	OCH ₃	OCH ₃	6,2 x 10 ⁻⁸	7,21
89	T35	2,4-diCl	OCH ₃	OCH ₃	1,5 x 10 ⁻⁷	6,82
90	T36	2,6-diCl	OCH ₃	OCH ₃	1,1 x 10 ⁻⁷	6,96
91	T37	3,5-diCl	OCH ₃	OCH ₃	5,2 x 10 ⁻⁷	6,28
92	T38	4-F	OCH ₃	OCH ₃	2,5 x 10 ⁻⁷	6,60
93	T39	4-CN	OCH ₃	OCH ₃	1,4 x 10 ⁻⁷	6,85
94	T40	4-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	8,1 x 10 ⁻⁸	7,09
95	T41	2-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,7 x 10 ⁻⁷	6,77
96	T42	4- CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,2 x 10 ⁻⁷	6,49
97	T43	3- CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
98	T44	3,5-diCF ₃	OCH ₃	OCH ₃	5,2 x 10 ⁻⁷	6,28
99	T45	4- OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
100	T46	3,4,5-triOCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	6,4 x 10 ⁻⁷	6,22
101	T47	4- CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,4 x 10 ⁻⁷	6,85
102	T48	4-tertC ₄ H ₉	OCH ₃	OCH ₃	8,2 x 10 ⁻⁸	7,09
56	T85	H	Cl	Cl	4,5 x 10 ⁻⁷	6,35
61	T94	H	H	H	2,1 x 10 ⁻⁶	5,68
64	T98	H	F	F	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
70	T106	H	Cl	H	9,0 x 10 ⁻⁷	6,05
73	T110	H	Cl	OCH ₃	3,3 x 10 ⁻⁶	5,48

Tabelle 8

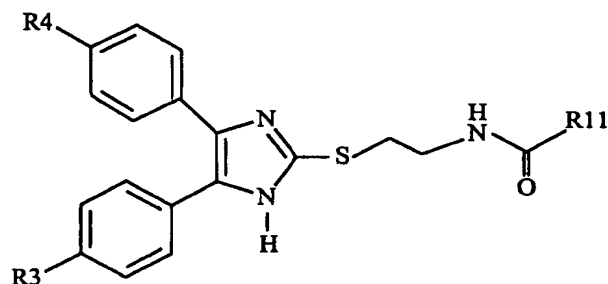
Hemmaktivitäten der Arylsulfonamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
76	T17	H	OCH ₃	OCH ₃	5,0 x 10 ⁻⁸	7,30
50/77	T18	4-Cl	OCH ₃	OCH ₃	2,8 x 10 ⁻⁷	6,55
78	T20	4-F	OCH ₃	OCH ₃	6,0 x 10 ⁻⁸	7,22
79	T21	2-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,1 x 10 ⁻⁷	6,96
80	T22	3,5-diCF ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,1 x 10 ⁻⁷	6,39
82	T24	4-CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,8 x 10 ⁻⁸	7,32
83	T25	2,4,6-triCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,2 x 10 ⁻⁷	6,49
84	T26	4-tertC ₄ H ₉	OCH ₃	OCH ₃	4,9 x 10 ⁻⁷	6,31
85	T27	4-NHCOCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,8 x 10 ⁻⁸	7,74
74	T111	4-Cl	Cl	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89

Tabelle 9

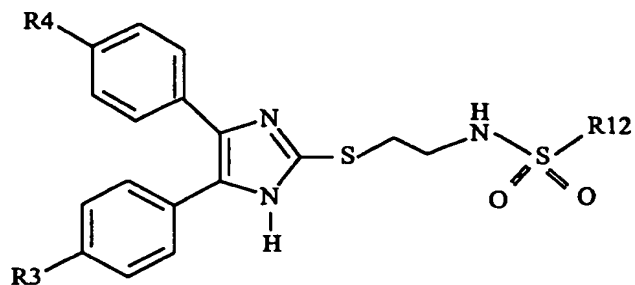
Hemmaktivitäten der Alkylamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R ¹¹	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
52	T49	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
103	T50	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,7 x 10 ⁻⁸	7,33
104	T51	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	8,8 x 10 ⁻⁹	8,06
105	T52	C(CH ₃) ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,2 x 10 ⁻⁷	6,38
112	T59	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	5,4 x 10 ⁻⁸	7,27
113	T60	(CH ₂) ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	1,5 x 10 ⁻⁷	8,82
114	T61	CH=CHPh	OCH ₃	OCH ₃	1,8 x 10 ⁻⁷	6,74
115	T62	CH(Ph) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89
55	T84	CH ₃	Cl	Cl	1,1 x 10 ⁻⁶	5,96

Tabelle 10

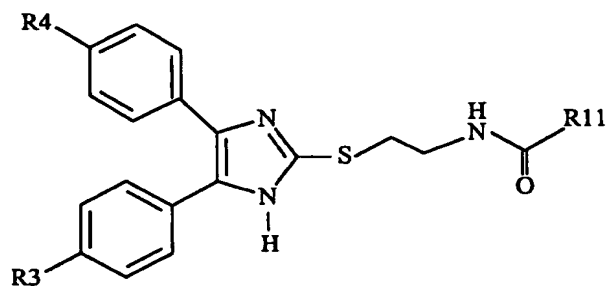
Hemmaktivitäten der Alkylsulfonamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R ¹²	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
116	T63	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	7,6 x 10 ⁻⁸	7,12
117	T64	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,9 x 10 ⁻⁸	7,41
118	T65	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
119	T66	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00

Tabelle 11

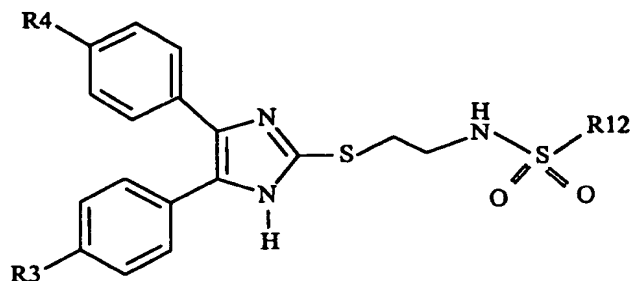
Hemmaktivitäten der Heteroaryl- und Naphthylamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R ¹¹	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
106	T53	2-Furyl	OCH ₃	OCH ₃	3,5 x 10 ⁻⁷	6,46
107	T54	2-Thienyl	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
108	T55	1-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	5,6 x 10 ⁻⁷	6,25
109	T56	2-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	4,0 x 10 ⁻⁸	7,40

Tabelle 12

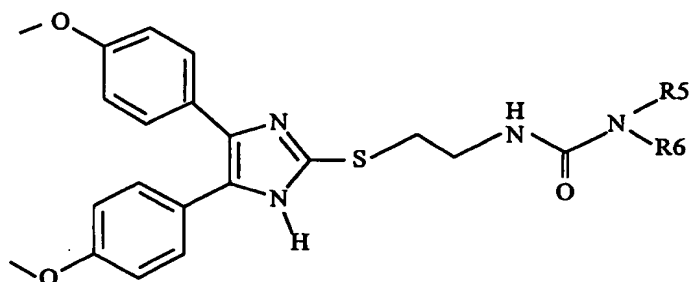
Hemmaktivitäten der Naphthylsulfonamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R ¹²	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
120	T67	1-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	3,8 x 10 ⁻⁷	6,42
121	T68	2-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89

Tabelle 13

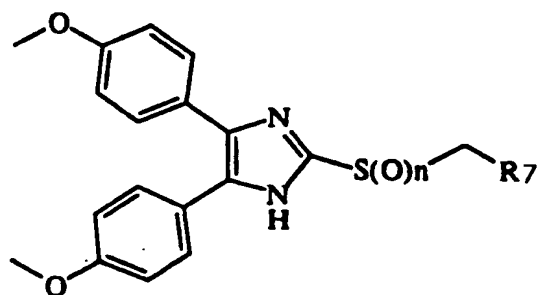
Hemmaktivitäten der Harnstoff-Derivate der Formel



Beispiel	Verbindung	R ⁵ , R ⁶	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
110	T57	CH ₃	7,8 x 10 ⁻⁸	7,11
111	T58	C ₂ H ₅	5,0 x 10 ⁻⁸	7,30

Tabelle 14

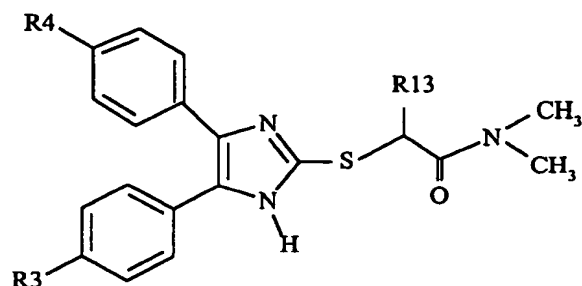
Hemmaktivitäten der Sulfone und deren Sulfid-Analoga der Formel



Beispiel	Verbindung	R ⁷	n	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
	T69	2-Pyridyl	0	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
134	T74	2-Pyridyl	2	8,1 x 10 ⁻⁸	7,09
30	T79	COOC ₂ H ₅	0	1,2 x 10 ⁻⁸	7,92
135	T80	COOC ₂ H ₅	2	7,5 x 10 ⁻⁹	8,12

Tabelle 15

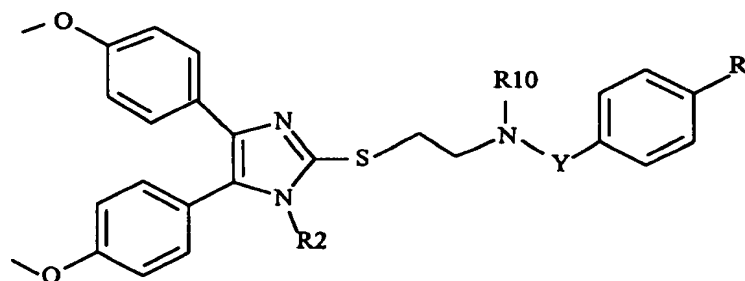
Hemmaktivitäten der N,N-Acetamide der Formel



Beispiel	Verbindung	R ¹³	R ³ , R ⁴	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
24	T6	H	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
135	T8	CH ₃	OCH ₃	4,2 x 10 ⁻⁷	6,38
37	T87	H	Cl	1,5 x 10 ⁻⁶	5,82
139	T88	CH ₃	Cl	5,2 x 10 ⁻⁶	5,28

Tabelle 16

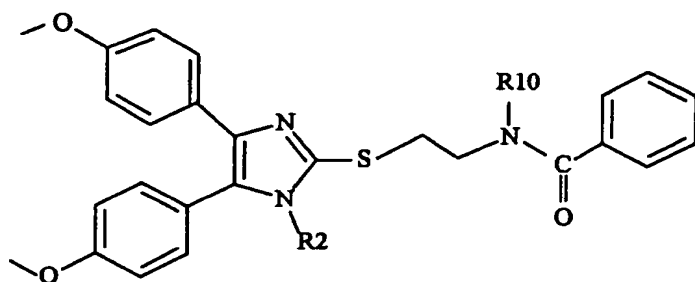
Hemmaktivitäten der Dimethyl-Verbindungen der Formel



Beispiel	Verbindung	R ² , R ¹⁰	R	Y	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
138	T31	CH ₃	H	C=O	8,4 x 10 ⁻⁸	7,08
137	T19	CH ₃	Cl	SO ₂	6,9 x 10 ⁻⁸	7,16

Tabelle 17

Hemmaktivitäten der Methyl-Derivate der Formel



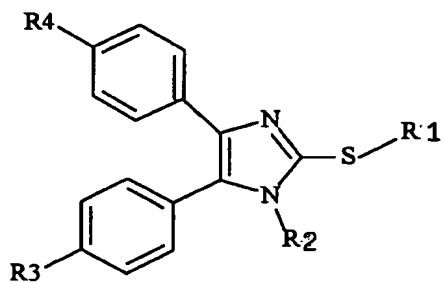
Beispiel	Verbindung	R ¹⁰	R ²	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
140	T29	CH ₃	H	2,1 x 10 ⁻⁸	7,68
51	T30	H	CH ₃	4,2 x 10 ⁻⁸	7,38

[0045] Erfindungsgemäß besonders geeignete Verbindungen sind die Verbindungen T2, T11, T51, T70, T71 und T80 mit IC₅₀-Werten im molaren Bereich von 10⁻⁹. Diese Verbindungen zeigen eine besonders hohe Wirksamkeit zur Hemmung der Cyclooxygenase-1.

[0046] Die Ergebnisse der in-vitro-Tests für die COX-2-Hemmung sind in nachstehender Tabelle 18 gezeigt.

Tabelle 18

COX-2-Hemmung durch Verbindungen der Formel



Bei- spiel	Nr.	R ⁴	R ³	R ¹	R ²	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
43	T2	OCH ₃	OCH ₃	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	2,4 x 10 ⁻⁶	5,62
24	T6	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	2,3 x 10 ⁻⁶	5,64
46	T7	OCH ₃	OCH ₃	CH(COCH ₃)CON(CH ₃) ₂	H	5,0 x 10 ⁻⁷	6,30
25	T11	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ COPh	H	2,6 x 10 ⁻⁷	6,59
50/77	T18	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4Cl	H	3,0 x 10 ⁻⁶	5,52
80	T22	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-3,5-diCF ₃	H	1,5 x 10 ⁻⁶	5,82
85	T27	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4NHCOCCH ₃	H	1,2 x 10 ⁻⁶	5,92
140	T29	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COPh	H	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
138	T31	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COPh	CH ₃	9,1 x 10 ⁻⁷	6,04
52	T49	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCOCCH ₃	H	2,7 x 10 ⁻⁶	5,57
110	T57	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCON(CH ₃) ₂	H	2,1 x 10 ⁻⁷	6,68
30	T69	OCH ₃	OCH ₃	2-Pyridylmethyl	H	2,4 x 10 ⁻⁷	6,62
55	T84	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ NHCOCCH ₃	H	2,7 x 10 ⁻⁶	5,57
72	T108	Cl	OCH ₃	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
133	T109	Cl	OCH ₃	2-Pyridylmethyl	CH ₂ COOH	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
74	T111	Cl	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4Cl	H	8,0 x 10 ⁻⁷	6,10

[0047] Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäße Verbindung T29 beide Isoenzyme, COX-1 und COX-2, mit etwa gleich hoher Potenz hemmt. Eine mittelstarke Hemmung für beide Enzyme wurde bei der Verbindung T109 beobachtet.

[0048] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Verfahren zu ihrer Herstellung werden nun an nachstehenden Beispielen näher beschrieben, welche die Erfindung in keiner Weise beschränken.

Beispiele

[0049] In den Beispielen werden zunächst die Synthesen der mit Z benannten Zwischenverbindungen Z1 bis Z22 beschrieben aus denen die nachfolgenden erfindungsgemäßen Verbindungen T1 bis T111 gewonnen wurden.

a) Synthese symmetrischer Benzoin

Beispiel 1

Synthese von 1,2-Bis(4-chlorphenyl)-2-hydroxyethanon(4,4'-dichlorbenzoin) (Z1)

[0050] 42,2 g 4-Chlorbenzaldehyd und 5 g KCN wurden in 300 ml einer 1 : 1 Mischung von Ethanol und Wasser 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol abgezogen, der Rückstand im Eisbad gekühlt und die überstehende wässrige Phase abdekantiert. Das Produkt wurde aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert und getrocknet. Es wurden 22 g der im Titel genannten Verbindung Z1 gewonnen.

Beispiel 2

Synthese von 1,2-Bis(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethanon(4,4'-dichlorbenzoin) (Z2)

[0051] 50 g 4-Fluorbenzaldehyd wurden nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 umgesetzt. Es wurden 29 g gewonnen.

Beispiel 3

Synthese von 1,2-Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-hydroxyethanon(4,4'-trifluormethylbenzoin) (Z3)

[0052] 50 g 4-Fluorbenzaldehyd wurden nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 28 g.

DE 101 14 775 A 1

b) Synthese unsymmetrischer Benzoin

Beispiel 4

Synthese von 2-Phenyl-1,3-dithian (Z4)

[0053] 26,5 g (0,25 mol) Benzaldehyd und 27,1 g (0,25 mol) Propandithiol wurden in Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. Dann wurde HCl-Gas etwa 5 min bis zur Sättigung eingeleitet und die Lösung bei RT (Raumtemperatur) stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit 100 ml Wasser, dreimal mit 100 ml 10%-iger KOH-Lösung und nochmals zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 34,9 g.

Beispiel 5

Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dithian (Z5)

[0054] 34 g (0,24 mol) 4-Chlorbenzaldehyd wurden mit der gleichen molaren Menge Propandithiol nach dem Verfahren wie in Beispiel 4 beschrieben umgesetzt. Die Ausbeute betrug 48,64 g.

Beispiel 6

Synthese von 2-Chlorphenyl-(2-phenyl-1,3-dithian-2-yl)methanol (Z6)

[0055] 33,0 g (0,169 mol) der Verbindung Z4 aus Beispiel 4 wurden in trockenem THF gelöst und auf -60°C abgekühlt. Dann wurden unter Stickstoff 112 ml (0,178 mol) n-Butyllithium (BuLi) zugegeben und das Reaktionsgemisch 15–30 min in der Kälte gerührt. Es wurden 24,0 g (0,169 mol) 4-Chlorbenzaldehyd zugegeben und 1 Stunde bei RT gerührt. Das THF (Tetrahydrofuran) wurde dann abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde je zweimal mit Wasser, 7%-iger KOH und nochmals mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Die Ausbeute betrug 48,5 g.

Beispiel 7

Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dithian-2-yl-4-methoxyphenylmethanol (Z7)

[0056] 47 g (0,204 mol) der Verbindung Z5 aus Beispiel 5 und die gleiche molare Menge 4-Methoxybenzaldehyd wurden zusammen mit 112 ml (0,178 mol) BuLi wie in Beispiel 6 umgesetzt. Die Ausbeute der im Titel benannten Verbindung betrug 64,2 g.

Beispiel 8

Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1-phenylethan-1-on (Z8)

[0057] 46,6 g (0,138 mol) der Verbindung Z6 wurde mit 80,0 g (0,295 mol) HgCl₂ und 40,0 g (0,185 mol) HgO in 600 ml 90%-igem Methanol 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und mit CH₂Cl₂ sowie Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser, 5%-iger NH₄Cl-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und aus Petrolether umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 24,8 g.

Beispiel 9

Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (Z9)

[0058] 64,2 g (0,175 mol) der Verbindung Z7 wurden wie in Beispiel 8 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 35,89 g.

c) Synthese der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

Beispiel 10

Synthese von 4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-thiol (Z10)

[0059] 21,2 g (0,10 mol) Benzoin wurden mit 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff unter Erwärmung in DMF (Dimethylformamid) gelöst und 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das DMF abgezogen und der Rückstand mit Ethanol versetzt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit kaltem Ethanol nachgewaschen, getrocknet und ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Die Ausbeute betrug 18,4 g.

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 11

Synthese von 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z11)

[0060] 27,23 g (0,1 mol) p-Anisoin und 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 20 g. 5

Beispiel 12

Synthese von 4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z12)

[0061] 22 g (78,5 mol) der Verbindung Z1 aus Beispiel 1 und 12 g (157 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 15,7 g. 10

Beispiel 13

Synthese von 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z13)

[0062] 29 g (0,12 mol) der Verbindung Z2 aus Beispiel 2 und 18 g (0,24 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 17,9 g. 15 20

Beispiel 14

Synthese von 4,5-Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-thiol (Z14)

[0063] 28 g (0,08 mol) der Verbindung Z3 aus Beispiel 3 und 12 g (0,16 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 7,4 g. 25

Beispiel 15

Synthese von 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-thiol (Z15)

[0064] 13,6 g (50 mmol) p-Anisoin und 6,8 g (75 mmol) N-Methylthioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 7,4 g. 30 35

Beispiel 16

Synthese von 4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-thiol (Z16)

[0065] 24,8 g (0,10 mol) der Verbindung Z8 aus Beispiel 8 und 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 11,3 g. 40

Beispiel 17

Synthese von 4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z17)

[0066] 35,9 g (0,13 mol) der Verbindung Z9 aus Beispiel 9 und 15,2 g (0,20 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 17 g. 45

d) Synthese von N¹-(4-Chlorphenyl)-2-chloracetamid

50

Beispiel 18

Synthese von N¹-(4-Chlorphenyl)-2-chloracetamid (Z18)

[0067] 3,4 g (30 mol) 2-Chloressigsäurechlorid wurden in wasserfreiem Dioxan gelöst und eine Lösung mit 3,8 g (30 mol) 4-Chloranilin zugetropft. Nach einer Stunde wurde der Ansatz in Eiswasser gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert, der Überstand abgesaugt und der Rückstand mit Wasser neutral gewaschen. Das Reaktionsprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 3,2 g. 55 60

e) Synthese von N¹-(2-Halogenethyl)-4-chlorbenzolsulfonamiden

Beispiel 19

Synthese von N¹-(2-Chlorethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (Z19)

65

[0068] 11,6 g (100 mmol) 2-Chlorethylamin-HCl wurden in Dichlormethan suspendiert. Es wurden 13,8 g (175 mmol) Pyridin zugegeben, 10 min gerührt und dann 15,8 g (75 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid, gelöst in Dichlormethan,

DE 101 14 775 A 1

zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 8–10 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend mit Wasser versetzt und mit HCl auf einen pH-Wert von 1–2 eingestellt. Die organische Phase wurde dreimal mit 3%iger HCl gewaschen und die wässrige Phase 3–4-mal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, im eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 11 g.

Beispiel 20

Synthese von N¹-(2-Bromomethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (Z20)

[0069] 15,4 g (75 mmol) 2-Bromomethylamin-HBr, 11,8 g (150 mmol) Pyridin und 10,6 g (50 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid wurden wie in Beispiel 19 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 6,5 g.

f) Verbindungen, die durch nukleophile Substitution der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole in 2-Position mit Hilfe einer Natriummethanolat-Lösung gewonnen wurden

Beispiel 21

Synthese von 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propanamin (Z21)

[0070] Zu einer Vorlage von 1,0 g (42 mmol) Na⁰ wurde trockenes Methanol langsam zugetropft, so dass die Lösung mäßig siedete. 5,0 g (16 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min bei RT gerührt. Dann wurden 3,5 g (16 mmol) 3-Bromopropylamin-HBr, gelöst in Methanol, zugesetzt und das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt aufgearbeitet, indem das Methanol abgezogen, der Rückstand mit Dichlormethan versetzt und mit 1N NaOH und Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute betrug 3,5 g.

Beispiel 22

Synthese von 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (Z22)

[0071] 387 mg (16,8 mmol) Na⁰, 2,5 g (7,89 mmol) der Verbindung Z17 aus Beispiel 17 und 1,3 g (7,89 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl wurden wie in Beispiel 21 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Die Ausbeute betrug 1,77 g.

Beispiel 23

Synthese von 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T5)

[0072] 230 mg (10 mmol) Na⁰, 2,5 g (8 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 und 748 g (8 mmol) 2-Chloracetamid wurden wie in Beispiel 21 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 0,8 g der im Titel benannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1670, 1610, 1500, 1440, 1240

[0073] In analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 24

N¹N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T6)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 1,2 g (9,6 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰
Ausbeute: 1,8 g

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 2820, 1620, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 25

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-phenylethan-1-on (T11)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 748 mg (8 mmol) ω-Bromacetophenon; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 0,9 g

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1680, 1610, 1590, 1500, 1445, 1245, 830, 750, 690

Beispiel 26

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-(4-chlorphenyl)ethan-1-on (T12)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 2,2 g (9,6 mmol) ω-Brom-4-chloracetophenon; 0,3 g (13 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 2,3 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1680, 1610, 1585, 1500, 1460, 1245, 835

Beispiel 27

N,N-Dimethyl-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethanamin (T14)

Ausgangsstoffe: 5,0 g (16 mmol) Z11; 2,3 g (16 mmol) N,N-Dimethyl-2-chlorethanamin-HCl; 0,8 g (35 mmol) Na^0 ;
Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei als Elutionsmittel NH_3 /Methanol/Aceton/Toluol verwendet wurde;
Ausbeute: 1,8 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2820, 1610, 1570, 1500, 1465, 1240, 830

Beispiel 28

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethanamin (T15)

Ausgangsstoffe: 10,0 g (32 mmol) Z11; 7,71 g (32 mmol) 2-Chlorethylamin-HCl; 1,91 g (83 mmol) Na^0
Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit 10%-iger HCl versetzt und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10%-iger KOH alkalisch gestellt und mehrmals mit Diethylether und Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde aus Diethylether kristallisiert.
Ausbeute: 5,9 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1570, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 29

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T28)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 1,8 g (9,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 230 mg (10 mmol) Na^0
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 5 : 1
Ausbeute: 0,44 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1635, 1610, 1500, 1460, 1240, 830, 710, 690

Beispiel 30

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T69)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na^0
Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.
Ausbeute: 2,2 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1590, 1500, 1440, 1250, 840, 800, 750

Beispiel 31

3-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T70)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na^0
Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.
Ausbeute: 1,95 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1575, 1500, 1460, 1250, 830, 800, 710

Beispiel 32

4-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T71)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na^0
Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.
Ausbeute: 2,06 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 160, 1555, 1490, 1440, 1210, 840, 760, 670

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 33

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]chinolin (T72)

- 5 Ausgangsstoffe: 1,5 g (4,8 mmol) Z11; 1,0 g (4,8 mmol) 2-Chlormethylchinolin-HCl; 176 mg (12 mmol) Na⁰
Aufarbeitung: das Methanol wurde abgezogen, der Rückstand mit Wasser gewaschen und das Produkt aus Ethylacetat auskristallisiert.
Ausbeute: 1 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1590, 1500, 1440, 1240, 830, 800, 775

10

Beispiel 34

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]-1H-indol (T73)

- 15 Ausgangsstoffe: 1,5 g (4,8 mmol) Z11; 0,8 g (4,8 mmol) 2-Chlormethylindol-HCl; 176 mg (12 mmol) Na⁰
Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft, mit Wasser versetzt und mit CH₂Cl₂ sowie Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus CH₂Cl₂ auskristallisiert.
Ausbeute: 166 mg
20 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1615, 1525, 1505, 1250, 840

Beispiel 35

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]essigsäureethylester (T79)

- 25 Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,1 mmol) Z11; 1,4 g (8,1 mmol) Bromessigsäureethylester; 230 mg (10 mmol) Na⁰
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
Ausbeute: 2,2 g
30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2950, 1740, 1610, 1570, 1500, 1460, 1250, 830

Beispiel 36

2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T83)

- 35 Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,3 mmol) Z12; 11,5 g (9,3 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,8 g
40 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1590, 1500, 1435, 820, 775, 745

Beispiel 37

N¹N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T87)

- 45 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,8 mmol) Z12; 1,0 g (7,8 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰
Aufarbeitung: Umkristallisierung aus Methanol
Ausbeute: 1,7 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1630, 1500, 1480, 825

Beispiel 38

2-[4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]-pyridin (T91)

- 50 Ausgangsstoffe: 3,0 g (12 mmol) Z10; 2,0 g (12 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 598 mg (26 mmol) Na⁰
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
55 Ausbeute: 2,4 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3060, 2940, 1600, 1590, 1490, 1435, 765, 700, 750, 670

Beispiel 39

2-[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T97)

- 60 Ausgangsstoffe: 5,0 g (17,3 mmol) Z13; 2,8 g (17,3 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 830 mg (36 mmol) Na⁰
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 4,1 g
65 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1580, 1495, 1430, 830, 780, 740

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 40

2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T100)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (7,7 mmol) Z14; 1,5 g (7,7 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 414 mg (18 mmol) Na⁰ 5
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 1,82 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3060, 2940, 1620, 1590, 1510, 1440, 1240, 850, 750, 690

Beispiel 41

2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T105)

Ausgangsstoffe: 2,0 g (6,97 mmol) Z16; 1,2 g (6,97 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 350 mg (15,2 mmol) Na⁰ 15
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 734 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1590, 1500, 1430, 830, 770, 700, 740

g) Verbindungen, die durch nukleophile Substitution der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole in 2-Position mit Hilfe von n-Butyllithium gewonnen wurden 20

Beispiel 42

[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T1)

[0074] 1,0 g (3,2 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden in absolutem THF suspendiert, auf -50°C abgekühlt und 2,5 ml (4 mmol) BuLi unter Stickstoff zugespritzt. Es wurde 5 min in der Kälte gerührt und dann wurden 0,4 g (3,2 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid, die in THF gelöst waren, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 740 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen. 25
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1615, 1525, 1505, 1460, 1250, 840 30

Beispiel 43

[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T2)

[0075] Die Synthese erfolgte wie in Beispiel 42 beschrieben, außer dass im nach Zugabe des BuLi N,N-Diethylcarbamoylchlorid zugegeben wurde. Es wurden 841 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen. 35
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2970, 1650, 1610, 1570, 1500, 1455, 1240, 830
 [0076] In analoger Weise wie in Beispiel 42 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt: 40

Beispiel 44

[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diisopropylcarbaminsäurethioester (T3)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 1,3 g (8 mmol) Diisopropylcarbamoylchlorid; 6,5 ml (10 mmol) BuLi 45
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 10
 Ausbeute: 840 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2830, 1665, 1610, 1500, 1460, 1420, 1245, 830 50

Beispiel 45

[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-morpholin-4-carbaminsäurethioester (T4)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,1 mmol) Z11; 1,2 g (8,1 mmol) Morpholin-4-carbamoylchlorid; 6,1 ml (9,8 mmol) BuLi 55
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 2,1 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 2815, 1650, 1605, 1570, 1500, 1450, 1240, 1210, 830 60

Beispiel 46

N¹,N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-3-oxobutanamid (T7)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 10,5 g (3,2 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetoacetamid; 3 ml (4,8 mmol) BuLi 65
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 281 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 2820, 1750, 1715, 1635, 1610, 1570, 1500, 1460, 1245, 830

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 47

N¹-Phenyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]acetamid (T9)

5 Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 0,6 g (3,2 mmol) N-Chloracetylanilin; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
Ausbeute: 687 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1670, 1610, 1560, 1500, 1440, 1245, 830, 750, 690

Beispiel 48

N¹-(4-Chlorphenyl)-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]acetamid (T10)

15 Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 0,7 g (3,2 mmol) Z18; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
Ausbeute: 430 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1600, 1500, 1450, 1250, 830

Beispiel 49

3-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-phenylpropan-1-on (T13)

20 Ausgangsstoffe: 660 mg (1,9 mmol) Z11; 324 mg (1,9 mmol) β -Chlorpropioiphenon; 1,4 ml (2,1 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 5
25 Ausbeute: 100 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1680, 1610, 1580, 1510, 1470, 1255, 840, 750, 700

Beispiel 50

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}-4-chlorbenzolsulfonamid (T18)

30 Ausgangsstoffe: 6,76 g (21,6 mmol) Z11; 5,50 g (21,6 mmol) 219; 14,0 ml (22,4 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 10
Ausbeute: 5,6 g
35 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2840, 1610, 1580, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 835

Beispiel 51

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}benzamid (T30)

40 Ausgangsstoffe: 457 mg (1,4 mmol) Z15; 257 mg (1,4 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
Ausbeute: 350 mg
45 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1655, 1615, 1580, 1500, 1460, 1250, 840, 760, 710

Beispiel 52

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}acetamid (T49)

50 Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 1,0 g (8 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 5,7 ml (9 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,7 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 1630, 1610, 1550, 1500, 1450, 1240, 830

Beispiel 53

[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T81)

60 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,8 mmol) Z12; 0,8 g (7,8 mmol) N,N-Dimethylcarbonylchlorid; 5,1 ml (8,2 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 2,25 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1600, 1500, 1485, 830

Beispiel 54

[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T82)

65 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,78 mmol) Z12; 0,93 g (7,78 mmol) N,N-Diethylcarbonylchlorid; 5,1 ml (8,16 mmol) BuLi

DE 101 14 775 A 1

Elutionsmittel: Dichlormethan

Ausbeute: 2,2 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1670, 1500, 1405, 830

Beispiel 55

5

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}acetamid (T84)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,1 mmol) Z12; 0,4 g (3,1 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

10

Ausbeute: 0,97 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1635, 1550, 1500, 1410, 830

Beispiel 56

15

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}benzamid (T85)

Ausgangsstoffe: 0,8 g (2,5 mmol) Z12; 0,5 g (2,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 71 mg

20

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2900, 1630, 1500, 1400, 830

Beispiel 57

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}-4-chlorbenzolsulfonamid (T86)

25

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,6 mmol) Z12; 464 mg (1,6 mmol) Z20; 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1 : 2

Ausbeute: 167 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3290, 3060, 2840, 1580, 1500, 1480, 1320, 1150, 825

30

Beispiel 58

2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T89)

35

Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,95 mmol) Z10; 0,9 g (7,97 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 5,6 ml (9 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 1,6 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1660, 1480, 1430, 760, 695

40

Beispiel 59

(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T90)

Ausgangsstoffe: 808 mg (3,2 mmol) Z10; 434 mg (3,2 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1 : 1

Ausbeute: 295 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1600, 1570, 1500, 1445, 1245, 760, 695

45

Beispiel 60

50

N^1 -[2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethyl]acetamid (T93)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (4,0 mmol) Z10; 0,5 g (4,0 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 2,6 ml (4,2 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 755 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1600, 1570, 1510, 1440, 770, 700

55

Beispiel 61

N^1 -[2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethyl]benzamid (T94)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (4,0 mmol) Z10; 0,7 g (4,0 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 2,6 ml (4,2 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 700 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3070, 2940, 1640, 1600, 1550, 1490, 1450, 770, 700

65

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 62

[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T95)

- 5 Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,7 mmol) Z13; 0,9 g (8,7 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 6 ml (9,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,5 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1675, 1605, 1500, 835

Beispiel 63

[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T96)

- 10 Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,67 mmol) Z13; 1,2 g (8,67 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 6,5 ml (10,4 mmol) BuLi
15 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 6
Ausbeute: 2,2 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1670, 1610, 1590, 1500, 1460, 840

Beispiel 64

N¹-{2-[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T98)

- 20 Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,5 mmol) Z13; 0,7 g (3,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 2,3 ml (3,7 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 1
25 Ausbeute: 541 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1600, 1545, 1500, 1400, 830

Beispiel 65

[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T99)

- 30 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,57 mmol) Z14; 0,3 g (2,57 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 1,8 ml (2,88 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
Ausbeute: 583 mg
35 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2940, 1650, 1610, 1580, 1500, 1450, 1255, 840

Beispiel 66

N¹-{2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}acetamid (T101)

- 40 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,6 mmol) Z14; 0,3 g (2,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 677 mg
45 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1610, 1560, 1460, 845

Beispiel 67

N¹-{2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T102)

- 50 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,6 mmol) Z14; 0,3 g (2,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
Ausbeute: 630 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2930, 1620, 1575, 1490, 1420, 845, 710

Beispiel 68

[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T103)

- 60 Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,0 mmol) Z16; 0,8 g (7,0 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 5,3 ml (8,4 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,45 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1600, 1500, 1480, 830, 765, 695

Beispiel 69

[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T104)

- 65 Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,0 mmol) Z16; 1,0 g (7,0 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 5,3 ml (8,4 mmol) BuLi

DE 101 14 775 A 1

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 1,6 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1670, 1500, 1485, 830, 770, 700

Beispiel 70

5

N^1 -{2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T106)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,5 mmol) Z16; 0,6 g (3,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 2,3 ml (3,7 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 538 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2920, 1640, 1600, 1540, 1500, 1475, 830, 770, 700

10

Beispiel 71

15

[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T107)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,9 mmol) Z17; 0,9 g (7,9 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 6,0 ml (9,5 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 1,2 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1650, 1600, 1500, 1480, 1240, 820

20

Beispiel 72

[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T108)

25

Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,9 mmol) Z17; 0,9 g (7,9 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 6,0 ml (9,5 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 10
 Ausbeute: 1,2 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1640, 1600, 1500, 1480, 1240, 825

30

Beispiel 73

N^1 -{2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T110)

35

Ausgangsstoffe: 0,5 g (1,6 mmol) Z17; 0,3 g (1,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 130 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2940, 1640, 1615, 1560, 1490, 1460, 1250, 835, 740, 710

40

Beispiel 74

N^1 -{2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}4-chlorbenzolsulfonamid (T111)

Ausgangsstoffe: 0,5 g (1,6 mmol) Z17; 471 mg (1,6 mmol) Z20; 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1 : 2
 Ausbeute: 226 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1565, 1505, 1455, 1310, 1240, 1150, 825

45

h) Verbindungen, die durch Umsetzen von 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylalkylaminen mit Carbonsäure- oder Sulfonsäurehalogeniden gewonnen wurden

50

Beispiel 75

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propyl}benzamid (T16)

55

[0077] 500 mg (1,4 mmol) der Verbindung Z21 aus Beispiel 21 wurden in trockenem THF suspendiert, auf -50°C abgekühlt und 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi unter Stickstoff zugespritzt. Nach 5 min Rühren wurden 190 mg (1,4 mmol) Benzoylchlorid, die in trockenem THF gelöst waren, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Produkt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 234 mg der im Titel benannten Verbindung gewonnen.

60

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1635, 1610, 1575, 1500, 1465, 1250, 835, 710, 700

[0078] In analoger Weise wie in Beispiel 75 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

65

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 76

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzolsulfonamid (T17)

5 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 250 mg (1,4 mmol) Benzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 5
Ausbeute: 200 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1500, 1450, 1320, 1250, 1150, 830, 750, 690

10

Beispiel 77

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-chlorbenzolsulfonamid (T18)

15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 300 mg (1,4 mmol) 4-Chlorbenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 10
Ausbeute: 446 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1610, 1580, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 835

20

Beispiel 78

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-fluorbenzolsulfonamid (T20)

25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 272 mg (1,4 mmol) 4-Fluorbenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1 : 1
Ausbeute: 347 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1610, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 830

30

Beispiel 79

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-nitrobenzolsulfonamid (T21)

35 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 313 mg (1,4 mmol) 4-Nitrobenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 10
Ausbeute: 455 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1610, 1525, 1500, 1460, 1440, 1350, 1250, 1160, 835

40

Beispiel 80

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3,5-bis(trifluormethyl)benzolsulfonamid (T22)

45 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 438 mg (1,4 mmol) 4-Bis(trifluormethyl)benzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1 : 2
Ausbeute: 405 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1600, 1510, 1490, 1455, 1350, 1240, 1155, 825

50

Beispiel 81

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-methoxybenzolsulfonamid (T23)

55 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 289 mg (1,4 mmol) 4-Methoxybenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 5
Ausbeute: 387 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1590, 1500, 1455, 1330, 1240, 1155, 825

60

Beispiel 82

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-methylbenzolsulfonamid (T24)

65 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 250 mg (1,4 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 5
Ausbeute: 430 mg

DE 101 14 775 A 1

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1570, 1500, 1450, 1320, 1240, 1150, 830

Beispiel 83

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,4,6-trimethylbenzolsulfonamid (T25) 5

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 306 mg (1,4 mmol) Mesitylensulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1 : 1

Ausbeute: 430 mg

10

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1615, 1520, 1505, 1465, 1325, 1250, 1160, 840

Beispiel 84

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-(tert-butyl)benzolsulfonamid (T26) 15

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 326 mg (1,4 mmol) 4-tert-Butylbenzolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1 : 1

Ausbeute: 368 mg

20

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1615, 1525, 1465, 1330, 1255, 1170, 840

Beispiel 85

N¹-(4-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethylsulfamoyl}-phenyl)acetamid (T27) 25

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 327 mg (1,4 mmol) 4-Acetamidobenzolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 360 mg

30

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1680, 1610, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1150, 835

Beispiel 86

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-chlorbenzamid (T32) 35

Ausgangsstoffe: 840 mg (2,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 420 mg (2,4 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid; 1,6 ml (2,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 2 : 1

Ausbeute: 636 mg

40

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1630, 1590, 1560, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 87

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3-chlorbenzamid (T33) 45

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 327 mg (1,4 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 344 mg

50

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2840, 1640, 1615, 1570, 1500, 1465, 1250, 840, 805

Beispiel 88

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2-chlorbenzamid (T34) 55

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 247 mg (1,4 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 300 mg

60

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1645, 1615, 1600, 1500, 1465, 1250, 840, 750

Beispiel 89

N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,4-dichlorbenzamid (T35) 65

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 295 mg (1,4 mmol) 2,4-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

DE 101 14 775 A 1

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 120 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 2840, 1640, 1610, 1585, 1500, 1460, 1250, 835

5

Beispiel 90

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,6-dichlorbenzamid (T36)

10 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 295 mg (1,4 mmol) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 6

Ausbeute: 470 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1650, 1615, 1580, 1500, 1460, 1430, 1250, 840, 780

15

Beispiel 91

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3,5-dichlorbenzamid (T37)

20 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 293 mg (1,4 mmol) 3,5-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 527 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1620, 1570, 1510, 1470, 1255, 840

25

Beispiel 92

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-fluorbenzamid (T38)

30 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 223 mg (1,4 mmol) 4-Fluorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 95 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1600, 1550, 1500, 1455, 1240, 830

35

Beispiel 93

N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-cyanobenzamid (T39)

40 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 234 mg (1,4 mmol) 4-Cyanobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 384 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1615, 1560, 1505, 1440, 1250, 840

45

Beispiel 94

N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-nitrobenzamid (T40)

50 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 262 mg (1,4 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 523 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1640, 1600, 1560, 1500, 1440, 1345, 1250, 835

55

Beispiel 95

N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2-nitrobenzamid (T41)

60 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 262 mg (1,4 mmol) 2-Nitrobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3

Ausbeute: 523 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1645, 1610, 1560, 1500, 1440, 1350, 1250, 840, 730

65

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 96

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-(trifluormethyl)benzamid (T42)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 294 mg (1,4 mmol) 4-Trifluormethylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi 5
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 400 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1640, 1610, 1570, 1500, 1460, 1250, 830

10

Beispiel 97

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3-(trifluormethyl)benzamid (T43)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 294 mg (1,4 mmol) 3-Trifluormethylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi 15
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 400 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1640, 1610, 1590, 1500, 1430, 1250, 840, 760

20

Beispiel 98

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzamid (T44)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 391 mg (1,4 mmol) 3,5-Bis(trifluormethyl)benzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi 25
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 400 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1655, 1620, 1580, 1510, 1465, 1250, 840

30

Beispiel 99

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-methoxybenzamid (T45)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 240 mg (1,4 mmol) p-Anisoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi 35
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 1
 Ausbeute: 384 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1620, 1580, 1500, 1460, 1255, 840

Beispiel 100

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid (T46)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 323 mg (1,4 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi 45
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 200 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2930, 2820, 1620, 1605, 1570, 1495, 1450, 1240, 830

Beispiel 101

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-methylbenzamid (T47)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 218 mg (1,4 mmol) p-Toluoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi 55
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 357 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1615, 1555, 1460, 1250, 830

Beispiel 102

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-(tert-butyl)benzamid (T48)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 277 mg (1,4 mmol) 4-tert-Butylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi 60
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
 Ausbeute: 390 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2860, 1630, 1610, 1585, 1500, 1460, 1250, 835

65

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 103

N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-(tert-butyl)benzamid (T50)

5 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 130 mg (1,4 mmol) Propionsäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 317 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1730, 1605, 1510, 1495, 1450, 1240, 825

Beispiel 104

N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2-methylpropanamid (T51)

15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 150 mg (1,4 mmol) Isobuttersäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 217 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1635, 1605, 1515, 1495, 1455, 1240, 830

Beispiel 105

N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2,2-dimethylpropanamid (T52)

25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 170 mg (1,4 mmol) Pivalinsäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 3
Ausbeute: 219 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2970, 1620, 1580, 1525, 1505, 1465, 1250, 840
30 [0079] In analoger Weise zu Beispielen 104 und 105 wurden nachstehende Verbindungen hergestellt:

Beispiel 106

35 [0080] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)furan-2-carboxamid (T53)

Beispiel 107

[0081] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)thiophen-2-carboxamid (T54)

Beispiel 108

40 [0082] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-1-naphthamid (T55)

Beispiel 109

45 [0083] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2-naphthamid (T56)

Beispiel 110

50 [0084] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-N',N'-dimethylharnstoff (T57)

Beispiel 111

55 [0085] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-N',N'-diethylharnstoff (T58)

Beispiel 112

[0086] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2-phenylacetamid (T59)

Beispiel 113

60 [0087] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3-phenylpropanamid (T60)

Beispiel 114

65 [0088] N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3-phenylprop-2-enamid (T61)

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 115

[0089] N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2,2-diphenylacetamid (T62)

Beispiel 116

[0090] N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-methansulfonamid (T63)

Beispiel 117

[0091] N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-ethansulfonamid (T64)

Beispiel 118

[0092] N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-propan-2-sulfonamid (T65)

Beispiel 119

[0093] N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-phenylmethansulfonamid (T66)

Beispiel 120

[0094] N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-naphthalin-1-sulfonamid (T67)

Beispiel 121

[0095] N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-naphthalin-2-sulfonamid (T68)

i) Synthese der 2-(4,5-Diaryl-1H-imidazol-1-yl)essigsäureethylester

Beispiel 122

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z23)

[0096] 1,3 g (3,3 mmol) der Verbindung T69 aus Beispiel 30 wurden in absolutem THF gelöst und 120 mg (5 mmol) NaH unter Rühren in kleinen Portionen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 0,5 g (3,3 mmol) Bromessigsäureethylester, gelöst in trockenem DMF, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2 Std. bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das DMF abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 1,37 g der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

[0097] Die nachstehenden Verbindungen wurden in analoger Weise wie in Beispiel 122 beschrieben aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 123

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(3-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z24)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,2 mmol) T70 aus Beispiel 31; 270 mg (1,6 mmol) Bromessigsäureethylester; 72 mg (3 mmol) NaH
Ausbeute: 587 mg

Beispiel 124

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(4-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z25)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,2 mmol) T71 aus Beispiel 32; 270 mg (1,6 mmol) Bromessigsäureethylester; 72 mg (3 mmol) NaH
Ausbeute: 584 mg

Beispiel 125

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-chinolylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z26)

Ausgangsstoffe: 400 mg (0,9 mmol) T72 aus Beispiel 33; 150 mg (0,9 mol) Bromessigsäureethylester; 30 mg (1,2 mmol) NaH
Ausbeute: 423 mg

Beispiel 126

2-[4,5-Diphenyl-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z27)

- 5 Ausgangsstoffe: 1,2 g (3,5 mmol) T91 aus Beispiel 38; 0,4 g (3,5 mmol) Bromessigsäureethylester; 101 mg (4,2 mmol) NaH
Ausbeute: 1,0 g

Beispiel 127

2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z28)

- 10 Ausgangsstoffe: 0,85 g (2,1 mmol) Z22 aus Beispiel 22; 0,35 g (2,1 mmol) Bromessigsäureethylester; 0,60 g (2,5 mmol) NaH
15 Ausbeute: 788 mg

k) Synthese der Carbonsäuren durch Esterhydrolyse

Beispiel 128

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T75)

- 20 [0098] 1,37 g (2,8 mmol) der Verbindung Z23 aus Beispiel 23 wurden in Ethanol gelöst, mit 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol abgezogen, der Rückstand
25 mit Wasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10%-iger H₃PO₄ auf einen pH-Wert von 6–7 angesäuert und nochmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und aus Ethanol auskristallisiert. Es wurden 865 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

- IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3400, 1720, 1600, 1510, 1430, 1240, 830, 790, 740
30 [0099] Die nachstehenden Verbindungen wurden in analoger Weise wie in Beispiel 128 beschrieben aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 129

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(3-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T76)

- 35 Ausgangsstoffe: 587 mg (1,2 mmol) Z24 aus Beispiel 123; 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH
Ausbeute: 445 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3450, 2965, 1710, 1600, 1560, 1500, 1410, 1235, 825, 775, 700

Beispiel 130

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(4-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T77)

- 45 Ausgangsstoffe: 584 mg (1,2 mmol) Z25 aus Beispiel 124; 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH
Ausbeute: 308 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3450, 2960, 1710, 1600, 1575, 1485, 1410, 1230, 830, 740, 680

Beispiel 131

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-chinolylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T78)

- 50 Ausgangsstoffe: 423 mg (0,8 mmol) Z26 aus Beispiel 125; 2 ml (4 mmol) 2 N NaOH
Ausbeute: 305 mg
55 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3450, 1720, 1610, 1500, 1420, 1250, 835, 780, 760

Beispiel 132

2-[4,5-Diphenyl-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T92)

- 60 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,3 mmol) Z27 aus Beispiel 126; 7,5 ml (15 mmol) 2 N NaOH
Ausbeute: 3444 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3440, 3050, 1720, 1600, 157, 1500, 1430, 1235, 770, 700, 750, 675

DE 101 14 775 A 1

Beispiel 133

2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T109)

Ausgangsstoffe: 788 mg (1,6 mmol) Z28 aus Beispiel 127; 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH

Ausbeute: 242 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3400, 1715, 1615, 1570, 1510, 1430, 1250, 830, 740, 695

l) Oxidation von Thioethern zu Sulfonen

Beispiel 134

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfonylmethyl]pyridin (T74)

[0100] 0,2 g (0,5 mmol) der Verbindung T69 aus Beispiel 30 wurden in 30 ml THF/Methanol (1 : 1) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden in 30 ml Wasser gelöste 2,3 g (3,7 mmol) Oxon® (Kaliummonopersulfat-Tripelsalz = 2KHSO₅ × KHSO₄ × K₂SO₄) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Dann wurde das Oxon® abfiltriert, die organischen Lösungsmittel abgezogen und die wässrige Phase mit Ethylacetat und Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat (wahlweise kann auch CH₂Cl₂/n-Hexan verwendet werden) auskristallisiert. Es wurden 140 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1520, 1500, 1430, 1330, 1245, 1140, 830, 770, 705

Beispiel 135

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfonyl]essigsäureethylester (T80)

[0101] 1,0 g (2,5 mmol) der Verbindung T79 aus Beispiel 35 wurden mit 6,1 g (10 mmol) Oxon® wie in Beispiel 134 beschrieben umgesetzt. Es wurden 0,9 g der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2940, 1740, 1610, 1570, 1500, 1450, 1335, 1250, 1140, 830

m) Alkylierung mit Methyljodid und NaH

Beispiel 136

2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-(dimethylamino)propan-1-on (T8)

[0102] 500 mg (1,26 mmol) der Verbindung T6 aus Beispiel 24 wurden in DMF gelöst. Dann wurden 48 mg (2,0 mmol) NaH portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde 10 min gerührt und dann wurden 358 mg (2,52 mmol) Methyljodid zugegeben. Die Reaktion erfolgte 2 Std. bei RT. Zur Inaktivierung des überschüssigen NaH wurde die Reaktionsmischung anschließend mit 10 ml Methanol versetzt. Nach abgeschlossener Gasentwicklung wurden die Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat gereinigt.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2940, 1640, 1620, 1585, 1500, 1455, 1255, 845

[0103] Die nachstehenden Verbindungen wurden analog zu dem in Beispiel 136 beschriebenen Verfahren hergestellt:

Beispiel 137

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-N¹-1-methyl-4-chlorbenzolsulfonamid (T19)

Ausgangsstoffe: 400 mg (0,8 mmol) T18 aus Beispiel 50; 284 mg (2,0 mmol) Methyljodid; 96 mg (4,0 mmol) NaH

Ausbeute: 30 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1620, 1590, 1500, 1465, 1350, 1255, 1170, 840

Beispiel 138

N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-N¹-1-methyl-benzamid-chlorbenzolsulfonamid (T31)

Ausgangsstoffe: 340 mg (0,7 mmol) T28 aus Beispiel 29; 213 mg (1,5 mmol) Methyljodid; 96 mg (4,0 mmol) NaH

Ausbeute: 234 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2940, 2820, 1625, 1570, 1490, 1450, 1240, 830, 770, 710

Beispiel 139

2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-(dimethylamino)propan-1-on (T88)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,23 mmol) T87 aus Beispiel 37; 350 mg (2,46 mmol) Methyljodid; 48 mg (2,0 mmol) NaH

Ausbeute: 410 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2920, 1640, 1490, 1470, 830n) Synthese des N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-N¹-1-methylbenzamid

Beispiel 140

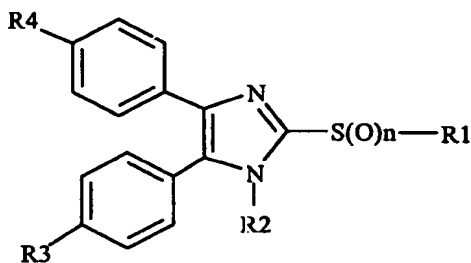
N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-N¹-1-methylbenzamid (T29)

[0104] 2,0 g (6,4 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden in trockenem THF suspendiert und auf -50°C abgekühlt. Dann wurden unter Stickstoff 4,2 ml (6,7 mmol) n-Butyllithium zugespritzt. Nach 5 min Rühren bei der niedrigen Temperatur wurden 0,9 g (6,4 mmol) 1-Brom-2-chlorethan zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 3 Std. bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch wieder auf -50°C abgekühlt und es wurden 0,9 g (6,4 mmol) N-Methylbenzamid zugesetzt. Es wurden weitere 4,2 ml (6,7 mmol) n-Butyllithium zugespritzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt wurde über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei mit Ethylacetat/Petrolether (3 : 1) eluiert wurde. Es wurden 200 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1600, 1570, 1510, 1450, 1240, 830

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R¹ die folgenden Bedeutungen besitzt:

- CONR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, bilden;
- A-CONR⁵R⁶, worin A für C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl-CO substituiert ist, steht und R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder 2 Halogenatome substituiert ist, stehen;
- C₁-C₆-Alkyl-R⁷, wobei R⁷ für NR⁵R⁶, einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S und O, wobei der heterocyclische Rest gegebenenfalls mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder COOR⁸ steht, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen und R⁸ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht;
- C₁-C₆-Alkyl-CO-R⁹, wobei R⁹ für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, steht;
- C₁-C₆-Alkyl-NR¹⁰-CO-R¹¹, wobei R¹⁰ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,

R¹¹ für

- Phenyl, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkyl,
- Naphthyl,
- C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituiert ist,
- C₂-C₆-Alkenyl,
- CH=CH-Phenyl,
- einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, oder
- NR⁵R⁶ steht, wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen;
- C₁-C₆-Alkyl-NR¹⁰-SO₂-R¹², worin n für 0, 1 oder 2 steht,

R¹² für

- Phenyl, das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl, NH₂ und NHCOC₁-C₃-Alkyl,
- C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylgruppen substituiert ist, oder
- Naphthyl, steht

R¹⁰ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,R² für H, C₁-C₆-Alkyl oder (CH₂)₆COOH steht,R³ und R⁴, die gleich oder verschieden sein können, für H, OH, OC₁-C₆-alkyl, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Halogenatomen substituiert ist, stehen,

n für 0, 1 oder 2 steht und

o für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei mindestens einer der Reste R^3 und R^4 für eine Hydroxy- oder C_1 - C_6 -Alkoxygruppe steht.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei beide Reste R^3 und R^4 unabhängig voneinander für eine Hydroxy- oder C_1 - C_6 -Alkoxygruppe stehen.

4. Verbindung der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^1 für $CONR^5R^6$, Phenyl-CO-NR¹⁰ C_1 - C_6 -Alkylen, Pyridyl- C_1 - C_6 -alkylen, C_1 - C_6 -Alkyl-CONR¹⁰- C_1 - C_6 -alkylen, Carboxy- C_1 - C_6 -alkylen steht, wobei R^5 und R^6 für C_1 - C_6 -Alkyl, R^{10} für H oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen.

5. Pharmazeutische Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.

6. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

7. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und/oder die Cyclooxygenase-hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 verabreicht.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -